

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1935

THÈSE

N^o.....

710

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard MARCOVICI

Né le 9 janvier 1909, à GALATZ (Roumanie)

***L'ictère grave familial
du nouveau-né
(Maladie de Pfannenstiel)***

Président : M. P. LEREBoullet, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, rue Cujas, PARIS (V^e)

1935

Année 1935

N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard MARCOVICI

Né le 9 janvier 1909, à GALATZ (Roumanie)

L'ictère grave familial du nouveau-né (Maladie de Pfannenstiel)

Président : M. P. LEREBoullet, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, rue Cujas, PARIS (V^e)

1935

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TAXON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.....	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHEL	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SENÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON	Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.



IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE ...		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE			
RY-RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

*Bien faible témoignage de ma
grande affection et de ma profonde
reconnaissance, pour tout ce qu'ils
ont fait pour moi.*

A MA SŒUR

A MA TANTE

Toute ma gratitude.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE :
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Qu'il veuille bien trouver
ici l'expression de notre gratitude.*

A NOTRE MAITRE :
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. VIGNES

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse. Qu'il veuille bien ac-
cepter l'expression de nos humbles
remerciements.*

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE MONTPELLIER

A NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

L'ictère grave familial du nouveau-né est une affection de connaissance assez récente. En effet, les premières observations et descriptions de la maladie ne remontent qu'au début de notre siècle. Dans le chapitre historique que nous lui réservons plus loin, nous allons passer dans une revue chronologique les différents travaux et les contributions successives qui ont permis d'individualiser l'ictère grave du nouveau-né de type familial, et de diffuser largement sa connaissance.

Aussi, quoique moins fréquente en France que dans les pays germaniques ou de langue anglaise, l'affection qui fait le sujet de notre thèse a été signalée dans des observations classiques, que nous allons citer brièvement au cours de notre travail. Nous pouvons même dire que la contribution de l'école française à l'étude de l'ictère grave familial du nouveau-né a été des plus intéressantes. Nous ne nous rapporterons qu'aux travaux du Prof. Péhu, de Lyon, de ses collaborateurs et de ses élèves, auxquels nous ferons une grande place, car leur apport scientifique et pratique a largement contribué à résoudre et éclaircir nombre de problèmes et points obscurs que la question présentait il y a encore quelques années.

C'est à propos d'un cas que nous avons pu voir et suivre à la Maternité Adolphe Pinard, dans le service du Prof.

agréé Vignes, que nous nous proposons de faire l'étude complète de la maladie. Nous profitons de cette occasion pour remercier vivement notre maître, le Prof. agréé Vignes, pour l'attention bienveillante qu'il nous a toujours témoignée, et pour l'amabilité avec laquelle il nous a cédé l'observation originale que nous rapportons dans le présent travail.

Nous exprimons notre grande reconnaissance au Docteur G. Blechmann, qui nous a précieusement aidé dans notre tâche, ainsi qu'au Docteur P.-P. Lévy, qui nous a fourni les résultats des recherches hématologiques, et nous a constamment guidé de ses conseils éclairés.

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITION. — HISTORIQUE

C'est une maladie particulière frappant le nouveau-né dans les tout premiers jours de la vie, et qui a pour caractéristique d'apparaître sous la forme des cas plus ou moins répétés dans un même couple, ou dans une même famille.

Le terme de nouveau-né est indispensable, car certaines maladies du foie (la cirrhose familiale par exemple) s'accompagnent d'ictère. Mais dans ces affections, l'ictère est d'apparition tardive, tandis que dans l'ictère grave familial, il survient dans les premiers jours de la vie. On ajoute aussi l'épithète de grave, car la maladie comporte toujours un pronostic sévère, ou fatal, si on n'applique pas une thérapeutique appropriée.

L'ictère grave familial du nouveau-né fait partie du groupe nosologique des érythroleucoblastoses qui, comme nous le montrerons plus loin, renferme encore l'anasarque fœto-placentaire type Schridde, l'anémie grave du nouveau-né et les leucémies congénitales.

C'est Kormin, en 1902, qui, pour la première fois, signale cette affection.

En 1903, Arkwright publie — à propos de quelques cas typiques d'ictère grave familial — un article fort intéressant intitulé : « Une série familiale de cas mortels et dangereux d'ictère des nouveau-nés ». L'auteur relate l'observation d'une mère qui a eu 15 enfants. Huit de ses enfants sont morts peu de jours après la naissance, après avoir présenté un ictère progressivement intense. Mais comme à cette époque on ne connaissait pas l'ictère grave familial, Arkwright concluait à une hépatite, ou à une angiocholite ascendante, engendrée par une infection microbienne.

Ce n'est que Lagrèze qui, dans sa thèse (Strasbourg, 1904), cherche à isoler la maladie en lui réservant le nom d'*ictère habituel grave des nouveau-nés*. Sa préoccupation consiste surtout à déterminer la nature de ce syndrome. Il ne pense pas que l'affection soit déterminée par une infection microbienne.

Pfannenstiel enfin, en 1908, dans un mémoire complet et documenté, apporte une large contribution à l'étude de la maladie, qui désormais sera connue sous le nom d'ictère grave habituel du nouveau-né. Ce remarquable mémoire comprend des renseignements précieux sur l'évolution clinique et l'anatomie pathologique de l'affection. C'est pourquoi, le Prof. Péhu croit légitime de donner le nom de « maladie de Pfannenstiel » à l'ictère grave familial du nouveau-né.

Dans son mémoire Pfannenstiel rapporte l'observation d'un couple ayant eu 4 enfants. On peut la résumer ainsi : mère 19 ans, bien portante ; 1^{re} naissance : enfant légè-

ment ictérique, ultérieurement en bonne santé; II^e naissance : ictère*à développement rapide après la naissance, suivi de décès ; III^e naissance : ictère intense, mort le 6^e jour; IV^e naissance: ictère le premier jour, mort le 21^e jour.

Pfannenstiel conclut, quant à l'origine de cette maladie, à une inaptitude ou aptitude imparfaite de l'enfant à une vie autonome, extra-utérine, et qui serait certainement l'expression « moins dans le sens anatomique que fonctionnel d'une sorte de malformation fonctionnelle ».

Plus tard, les auteurs qui se sont occupés de la question pensent surtout à la nature infectieuse de l'ictère grave familial. Ainsi Knöpfelmacher, dans son mémoire : « l'ictère grave habituel du nouveau-né et les maladies parentes chez le nouveau-né », rapproche l'ictère grave de l'ictère infectieux à mécanisme septicémique (maladie de Winckel).

Depuis 1910, nombreuses ont été les études faites sur l'affection si grave qui ravage littéralement certaines familles, et qu'on a souvent dénommée « catastrophique ». Les travaux de Ylppö, Rautmann, Plaut, von Gierke, Mme de Lange, Salomonsen, Volhard, Abt, Blackfan et Baty, Kleinschmidt, Lehndorff, sont à citer. A l'étude symptomatologique et anatomo-pathologique et aux tentatives d'explication étiologique de la maladie, viennent s'ajouter des nouvelles conceptions, inspirées par l'examen systématique fait sur le sang du nouveau-né atteint d'ictère grave familial, et la constatation de certains rapports, ou de lien de parenté, que cette maladie peut parfois présenter avec d'autres affections du nouveau-né.

Ainsi, en 1921, von Gierke rapproche l'ictère grave familial du nouveau-né de l'anasarque fœto-placentaire, type

Schridde. En effet, ces deux affections se caractérisent par un profond trouble de l'hématopoïèse pour lequel Rautmann, en 1912, avait créé le terme de « *érythroblastose* ». Ce trouble est constitué par la persistance anormale, ou la réviscence, dans le sang et dans les organes, de cellules sanguines à type et fonction embryonnaires. Nous allons revenir de façon détaillée sur la notion d'érythroblastose dans le chapitre concernant les recherches et les résultats obtenus dans les examens du sang, au cours de l'ictère grave familial.

L'identité qui existe entre l'anasarque fœto-placentaire et l'ictère grave de type familial a été illustrée par la très suggestive observation de Plaut (*Arch. of Pathol.*, 4-136-1927) : une mère a successivement un enfant normal, puis deux années consécutives un ictère grave, puis un an plus tard un anasarque fœto-placentaire avec érythroblastose, et enfin deux ans après, un ictère grave avec kernictérus.

Les liens étroits que l'ictère grave familial du nouveau-né présentent avec les autres affections qui entrent dans le groupe nosologique des érythroblastoses, ont fait l'objet d'un intéressant rapport présenté par Lehndorff à la Société de pédiatrie de Vienne en juillet 1934.

M. Péhu, de Lyon, en collaboration avec Trillat, Noël et Mlle Moïsesco, a fait une étude minutieuse de la question dans un mémoire remarquable intitulé : « Les érythroblastoses du fœtus et du nouveau-né à type familial ».

En général, l'ictère grave familial du nouveau-né a attiré surtout l'attention des accoucheurs, plutôt que des pédiâtres. On peut donc dire que cette affection appartient surtout au domaine de l'obstétrique.

CHAPITRE II

OBSERVATION PERSONNELLE

C'est le 3^e enfant d'un couple de jeunes gens, bien portants, qui nient tout antécédent pathologique, notamment ceux qui permettent de suspecter la syphilis acquise ou héréditaire.

Premier enfant du sexe masculin, né à terme en mars 1932, pesant à la naissance : 2.680 gr. Ictère vers le 15^e jour, disparaissant au bout d'une dizaine de jours. Enfant actuellement âgé de 3 ans, bien portant ; a eu sa première dent à 5 mois, et a commencé à marcher à l'âge d'un an.

Deuxième enfant de sexe masculin, né en février 1933, avant terme (à 8 mois) Poids à la naissance : 2.500 gr. Ictère dans les heures qui ont suivi la naissance. Vers le 4^e jour, l'ictère est devenu plus foncé, l'enfant refusa toute alimentation et il est mort le 5^e jour, sans présenter ni vomissements, ni convulsions, ni hémorragies.

Troisième enfant (celui qui fait l'objet de notre observation) né le 26 décembre 1934, à 8 mois. Pendant la gros-

sesse, la mère s'est sentie très fatiguée, et a présenté le dernier mois des pertes sanguines. Enfant de sexe féminin, pesant : 2.730 gr. Placenta : 520 gr. Le 2^e jour de sa naissance, l'enfant présente de l'ictère ; sa température est de 37°. Il prend mal le sein, mais ne vomit pas. Dans les jours suivants, la coloration de ses téguments devient de plus en plus intense ; pas de convulsions, pas de vomissements, mais une certaine torpeur. Température toujours à 37°. Le foie, et surtout la rate, dépassent les fausses côtes. L'enfant ne prend pas de poids.

Avertis par l'antécédent du deuxième enfant, mort d'une jaunisse d'aspect grave, nous instituons le traitement par des transfusions de sang. Ainsi le 30 décembre, l'enfant reçoit une première transfusion intra-sinuale de 20 cmc, avec du sang maternel. Le 31 décembre, cette injection est répétée avec 10 cmc. de sang maternel, faite toujours dans le sinus. Le 1^{er} janvier 1935, nouvelle transfusion intra-sinuale de 20 cmc. On fait en même temps 50 gr. de sérum glucosé en goutte à goutte rectal. Le 2 janvier, injection de 15 cmc., de sang maternel dans les muscles fessiers, à laquelle on associe 50 gr. de sérum glucosé en goutte à goutte rectal. Le 3 et le 4 janvier, on administre à l'enfant 50 gr. de sérum glucosé et on fait en même temps une injection d'une unité d'insuline.

Sous l'influence de ce traitement, l'enfant présente un aspect général meilleur ; il est plus vif et s'alimente très bien. Il a pris du poids, car il pèse : 2.620 gr. par rapport au poids qu'il présentait le deuxième jour de sa naissance (2.425 gr.). Ses téguments présentent une coloration gris jaunâtre, ses muqueuses sont moyennement colorées. La

fontanelle n'est pas déprimée et il n'y a pas de ganglions sus-épitrochléens. Si le foie est un peu augmenté de volume, par contre l'enfant présente une grosse rate, dépassant de 3 cm. les fausses côtes. Les selles sont jaunâtres et on note un érythème assez marqué du siège.

Un examen du sang est pratiqué le 11 janvier. En voici le résultat :

I. — HÉMATIMÉTRIE.

Globules rouges	1.664.000
Globules blancs	2.660
Gl. blancs	1
Gl. rouges	629
Hémoglobine	45
Valeur globulaire	1,3

II. — FORMULE LEUCOCYTAIRE.

Poly. neutre.	57	19
Poly. eosino.	21	7
Grands mono.	31	10,33
Moyens mono.	82	27,33
Monocytes azuro.	13	4,33
Grands lympho.	20	6,66
Lymphocytes	41	13,66
Cell. souches	1	0,33
Myelo. neutro.	9	3

Myelo. eosino.	2	0,66
Metamyelocytes	14	4,66
Monoblastes	8	2,66
Lymphoblastes	1	0,33
	300	100

III. — LECTURE DES FROTTIS.

1° GLOBULES ROUGES.

a) *Hématies adultes.*

Anisocytose avec myelocytes prédominants.
 Polychromatophilie accentuée.
 Anisochromie

b) *Hématies embryonnaires* (érythroblastes).

Hématies nucléées	415 par mm ³
Normoblastes	62
Microblastes	4
Erythrobl. orthochr.	14
Mégalobl. acidophiles	14
Mégalobl. basophiles	6

100

2° HÉMATOBLASTES.

Normaux de nombre, morphologie et agglomération.

3° LEUCOCYTES.

Peu de figures d'histolyse.

La famille réclamant instamment la sortie de la mère et de l'enfant, dont l'état est nettement amélioré, on autorise ceux-ci à quitter la Maternité. Nous demandons toutefois à la mère de venir nous faire voir l'enfant tous les trois jours.

Nous revoyons l'enfant le 12 janvier. Il pèse 2.750 gr. Il pèse 2.750 gr. Il a $36^{\circ}4$ de température; sa nutrition satisfaisante et sa teinte jaune tend à disparaître. La rate est à peine perceptible. L'enfant reçoit une injection intramusculaire de 5 cmc. de sang maternel.

Nous avons revu l'enfant pour la dernière fois le 18 janvier. Il a très bon aspect et il continue sa croissance pondérale (il pèse 2.880 gr.). Température : $36^{\circ}8$. Les téguments présentent encore une coloration jaune pâle. La rate n'est plus perceptible. Injection intra-musculaire de 5 cmc. de sang maternel.

Le 24 janvier, on est averti que l'enfant est mort la veille, après avoir présenté une hyperthermie à $37^{\circ}8$, du tirage sus-ternal, de la gêne à respirer et une forte hémorragie par le nez. L'autopsie n'a pas été faite.

Malgré quelques lacunes importantes que notre observation présente — et que nous allons nous-mêmes énumérer — nous avons l'impression qu'il s'agit de deux cas mortels successifs d'ictère grave de type familial.

Evidemment, l'examen hématologique a été fait un peu tardivement, et surtout après que la thérapeutique des

transfusions sanguines ait été instituée. Ainsi nous nous demandons si le nombre des érythroblastes que nous avons trouvés dans le sang de l'enfant, n'a pas été modifié par cette thérapeutique. D'autre part, dans les grandes érythroblastoses familiales, sur lesquelles a récemment insisté le Prof. Péhu, on compte 5.000 à 50.000 de ces éléments jeunes par mm³. Il paraît aussi que ces perturbations sanguines extrêmes sont observées surtout dans les formes rapidement mortelles. Au contraire, dans le cas dont il s'agit, il semblait que l'évolution dut être favorable; car nous sommes loin du chiffre rencontré dans les grandes érythroblastoses. (Nous avons trouvé seulement 415 érythroblastes par mm³). C'est vrai aussi qu'à leur naissance les nouveau-nés présentent une sorte d'érythroblastose physiologique. Mais celle-ci est bien inférieure à celle que nous avons trouvée chez notre enfant. Nous sommes donc inclinés à accepter une influence certaine des transfusions sanguines, qui ont sensiblement modifié une érythroblastose primitivement plus importante.

Il fallait aussi refaire l'examen du sang, et suivre l'évolution et les modifications de cette dysgénèse sanguine. Mais on peut dire qu'on a été véritablement surpris par le dénouement imprévu. L'enfant qui se comportait admirablement bien, qui avait pris du poids, qui ne conservait qu'une légère coloration jaune pâle des téguments, et dont la rate n'était plus perceptible, est emporté par une affection surajoutée très probablement de nature grippale.

Il nous manque aussi la nécropsie, qui nous aurait permis peut-être de trouver les caractères anatomo-pathologiques si spéciaux à l'ictère grave familial, et qui nous aurait fourni

des renseignements précieux et certains en faveur de notre diagnostic.

Ce diagnostic, nous le gardons tout de même. Il s'impose par d'autres caractères, cliniques avant tout. Nous avons estimé que l'observation, — quoique vulnérable à la critique sur quelques points, — garde son intérêt, et c'est pour cela que nous la rapportons dans le présent travail.

CHAPITRE III

ETIOLOGIE

L'ictère grave familial du nouveau-né semble peu fréquent en France. Par contre, nombreuses sont les observations relatées et publiées à l'étranger, particulièrement dans les pays de langue allemande ou anglaise.

C'est aujourd'hui une maladie bien individualisée, qu'on sait bien distinguer des affections similaires, à savoir : l'ictère infectieux à allure grave, la syphilis spléno-hépatique, ou l'ictère par malformation des voies biliaires.

L'ictère grave familial du nouveau-né présente certains attributs essentiels :

1° *Son caractère familial.* Depuis longtemps cette particularité a attiré l'attention des médecins. D'ailleurs la familiarité est le trait commun des affections qu'engendre l'érythroblastose. En effet, la maladie de Pfannenstiel apparaît successivement, ou alternativement, dans un même couple ou dans une même famille, se reproduisant alors sous une forme directe ou indirecte.

A ce propos, nous allons citer schématiquement quelques observations des plus typiques :

Benèke a vu trois enfants sur cinq succomber à un ictère grave. La série a été ainsi constituée : N^{os} 1 et 2, jumeaux sains ; puis deux avortements ; puis N^o 3 prématuré, présentant un ictère grave ; N^{os} 4 et 5, jumeaux morts d'ictère grave.

Ashby et Wright, ont pu voir quatre enfants sur six mourir après avoir présenté de l'ictère grave. Les deux premiers n'ont jamais présenté d'ictère et étaient bien portants.

Lagrèze rapporte les deux observations suivantes :

a) Sur 6 enfants, 2 restent sains, un autre est mort de sclérème au 3^e jour, enfin sur 3 enfants atteints d'ictère, deux sont morts du 4^e au 7^e jour.

b) Sur 3 enfants d'un même couple, qui ont présenté de l'ictère après leur naissance, deux en succombent.

Péhu, 1^{er} enfant mort à 4 ans d'appendicite aiguë, 2^e enfant, ictérique, actuellement bien portant ; 3^e enfant, mort le troisième jour après avoir présenté un ictère grave ; 4^e enfant, ictère à la naissance, décédé le quatrième jour.

Cathala (Jean), les deux premiers enfants sont nés normaux, sans présenter d'ictère ; troisième enfant, ictérique à la naissance, succombe le 3^e jour ; quatrième enfant, ictère apparu à la fin du 2^e jour, mort le 6^e jour ; cinquième grossesse terminée par une fausse-couche au 2^e mois ; sixième grossesse menée à terme, enfant normal, actuellement bien portant.

Mme de Lange, premier enfant sain, non ictérique ; 2^e enfant, décédé quelques heures après la naissance (la cause n'est pas précisée) ; 3^e enfant, ictérique, mort le 2^e jour ; le

4°, ictérique dès le premier jour, est mort le 5° jour ; le 5° enfant, ictère dans les heures qui ont suivi la naissance, décès ; 6° grossesse terminée par une fausse-couche ; 7° enfant, ictérique dans les premières heures, succomba le 3° jour.

2° *La maladie ne frappe pas le premier né, et même les deux ou trois premiers.* Mais ce caractère n'est pas absolu et constant.

L'enquête familiale ne permet de dépister aucun antécédent pathologique, ni du côté de la mère, ni du côté du père ou des parents proches. Dans les antécédents familiaux, on ne relève aucune affection hépatique, aucune maladie sanguine. D'après M. Péhu, la syphilis n'est jamais en cause, et il affirme « que l'on s'abuserait en comptant sur l'efficacité d'une thérapeutique préventive et même curative, dirigée contre le spirochète ». Quant au rôle de l'hérédité, on a beaucoup insisté sur ce point et on a voulu par des observations montrer le rôle que peut jouer ce facteur. Notamment, Naegeli, s'est fait le défenseur de cette opinion. Il faut peut-être admettre une transmission non pas directe, mais la possibilité d'une apparition à distance, sous une forme récessive. Mais comme la maladie n'est pas connue depuis très longtemps, il reste que les recherches ultérieures, apportent plus de précision à ce problème.

On a voulu savoir auquel des deux composants du couple il faut attribuer l'influence ou la transmission du caractère pathologique. Dans l'observation d'Hilgenberg, citée par Storck, une mère a eu d'un premier mariage des enfants sains, tandis que d'un deuxième mariage, tous les six enfants qu'elle a eus, ont présenté de l'ictère grave. Par contre, v. Giercke, a pu suivre un homme qui n'a eu

qu'à son deuxième mariage un enfant avec kernictéris,
et un cas d'anasarque fœto-placentaire.

Mais à part ces exceptions, on admet généralement que
la maladie n'existe ni chez le père, ni chez la mère.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE

L'anamnèse révèle le plus souvent l'existence antérieure d'une ictère grave. L'accouchement est normal ; pas de traumatisme obstétrical. L'enfant est bien conformé et son poids est satisfaisant. La prématuration est rare.

Symptomatologie. — A l'examen, l'attention est frappée par l'ictère qui rarement existe à la naissance même, mais qui se montre dans les heures qui la suivent. Léger au début, il ne tarde pas à devenir de plus en plus foncé, jusqu'à une teinte jaune brun, jaune vert, ou même bronzée. Sa précocité d'apparition et son développement rapide le distinguent de l'ictère physiologique, qui n'apparaît que le deuxième ou le troisième jour, et qui garde une coloration jaune citron, rarement jaune orange. Très vite la coloration, non seulement devient de plus en plus foncée, mais se généralise à toutes les surfaces cutanées et muqueuses, y compris les conjonctives.

Le méconium est normal, et les selles sont bilieuses.

Les urines sont choluriques. L'œdème sus-pubien est rare.

Le foie est gros, débordant de deux ou trois travers de doigt le rebord des fausses côtes. La rate est hypertrophiée et parfois même son pôle inférieur peut être perçu à 3 ou 4 cm. au-dessous du rebord des fausses côtes. La consistance de ces organes est ferme ; pas de bosselures. Pas d'ascite, pas de circulation veineuse collatérale.

L'enfant tête mal. Il est somnolent, abattu, prostré. Dans un certain nombre de cas, il se développe un syndrome nerveux, caractérisé soit par des convulsions toniques ou cloniques, intermittentes, incomplètes, accompagnées de secousses des globes oculaires, soit par de l'hypertonie marquée des divers groupes musculaires. Ces phénomènes nerveux sont l'apanage d'une forme particulière d'ictère, appelée *kernictérus* ou *ictère nucléaire*, caractérisée par une participation des centres nerveux à l'imprégnation ictérique. Le liquide céphalo-rachidien est dans ce cas d'une teinte jaune accusée. La réaction de Van den Bergh est cependant négative.

On note le plus souvent de la diarrhée et des troubles digestifs plus ou moins accusés.

Des manifestations hémorragiques peuvent apparaître. Elles sont surtout cutanées ou ombilicales.

Examen du sang. — L'étude de la formule sanguine est d'une importance capitale pour le diagnostic de l'affection. Kleinschmidt et Altizoglou ont longuement insisté sur la

haute portée de l'examen hématologique, qui constitue comme la pierre angulaire du diagnostic.

La formule sanguine présente les caractéristiques suivantes :

— diminution du nombre des globules rouges ordinaires (non nucléés) entraînant une anémie marquée. Cette diminution peut se voir jusqu'à moins de 1.500.000.

— l'existence en un nombre élevé de formes anormales de globules rouges, notamment des mégalo blastes et des érythro blastes : on en trouve 10.000, 50.000 et même parfois plus de 100.000 par mm^3 . Ordinairement, à la naissance, ces éléments nucléés, de type embryonnaire, sont en très petit nombre : 0,50 à 3 par mm^3 de sang. La teneur insolite du sang en érythro blastes — qui représente les éléments sanguins de la deuxième époque de la vie intra-utérine dite spléno-hépatique — indique une profonde perturbation de l'hématopoïèse.

Le sérum est plus foncé que d'ordinaire. La réaction de Van den Bergh est positive sous la forme directe et indirecte. Le taux d'hémoglobine est abaissé, mais le sérum contient une plus grande quantité d'hématine et de fer. La résistance globulaire est normale ou légèrement diminuée. Aucune modification dans le temps de saignement et de coagulation. Les ensemencements faits avec le sang demeurent stériles. Les réactions pour déceler la spécificité (Bordet-Wassermann, Kahn, Meinicke, etc.) sont négatives.

— augmentation du nombre des globules blancs dont le chiffre peut atteindre 20.000 ou même 50.000 par mm^3 .

Pour Von Gierke il y aurait une prolifération parallèle des hématies nucléées et des leucocytes.

L'examen chimique du sang montre une augmentation importante de la quantité de bilirubine. Normalement le nouveau-né non ictérique a 30.000 de bilirubine. Cette valeur est de 1/8.000 dans l'ictère physiologique et de 1/5.000 dans l'ictère grave familial.

La réaction de Hymans van den Bergh est positive sous la forme directe et indirecte. C'est donc que l'ictère est à la fois hémolytique et par rétention. L'anémie marquée est la signature de l'hémolyse ; la rétention, elle, est certainement liée à une oblitération mécanique par des thrombus biliaires.

Le taux d'hémoglobine est diminué, mais contient une quantité plus importante d'hématine et de fer, ce qui, pour certains auteurs, comme Kleinschmidt, serait la traduction d'une action toxique agissant sur les globules rouges.

Il résulte donc de l'ensemble des études faites sur le sang d'un nouveau-né atteint d'ictère grave familial, qu'il présente histologiquement une formule spéciale, lui conférant des caractères particuliers, pathognomoniques presque.

Examen des urines. — Les urines ont le plus souvent une teinte jaune généralisée. En outre, elles contiennent de la bilirubine (ce qui est propre à l'ictère mécanique par rétention) et de l'urobiline (dont la présence est la preuve d'une hémolyse certaine).

Evolution. — Généralement, la survie des nouveau-nés atteints d'ictère grave familial, est assez courte ; elle est

en moyenne de 10 à 15 jours. L'enfant s'affaiblit de plus en plus. Il s'alimente mal, son cri est faible. Un état général de plus en plus mauvais avec polypnée marquée, hémorragies multiples, abondantes et répétées (pétéchies, ecchymoses, épistaxis, omphalorrhagie) précèdent le plus souvent la mort. Une légère fièvre a été signalée dans quelques cas. Mais le plus souvent, l'enfant est hypothermique.

La survie se voit rarement, mais elle est possible.

La thérapie des transfusions sanguines a changé complètement, dans quelques cas, l'évolution de la maladie.

Mais en cas de survie, quel est l'avenir de ces enfants ? Il paraît qu'à ce point de vue il faut distinguer deux catégories d'enfants :

a) ceux qui ont échappé à la terminaison fatale, mais qui au bout de quelques mois présentent des manifestations d'ordre nerveux. Ces manifestations, dues certainement à un ictère nucléaire (kernictérus), consistent parfois en une simple hypotonie musculaire, d'autres fois en un véritable syndrome extra-pyramidal avec troubles moteurs accompagnée de contracture spasmodique des membres. A ce syndrome moteur vient s'ajouter assez souvent un retard accentué des fonctions psychiques, une déficience mentale (débilité ou arriération). Des lésions osseuses par trouble du métabolisme du calcium ont été signalées. Enfin il y aurait une persistance de l'hépatomegalie et de la splénomégalie, et parfois on retrouverait dans le sang la formule de l'érythroblastose.

b) ceux qui ont guéri complètement, et chez lesquels les

examens ultérieurs n'ont pu déceler aucun stigmat — ni clinique, ni sanguin — de la maladie. Mais dans la plupart des cas, il s'agit d'enfants qui ont été traités précocement par des transfusions, ou injections intra-musculaires de sang, cette thérapeutique héroïque, sur laquelle nous allons avoir à revenir au chapitre du traitement.

CHAPITRE V

L'ICTERE NUCLEAIRE (KERNICTERUS)

Cette affection a été décrite pour la première fois par Orth en 1873. Mais c'est Schmorl, en 1903, qui l'a bien étudiée et individualisée. Sur 120 nouveau-nés icteriques, Schmorl trouva six fois une coloration jaune intense de certaines régions des noyaux gris centraux de l'encéphale. D'où l'appellation de « *nucléaire* » (*kernictéris* des allemands). Cette coloration imprégnait d'une façon prépondérante : le noyau lenticulaire, le corps de Luys, la corne d'Ammon, le noyau dentelé du cervelet, les olives du bulbe et toute la substance grise de la moëlle ; le cortex du cerveau et du cervelet était resté indemne. L'étude microscopique, révéla des lésions du névraxe, caractérisées par des altérations cellulaires allant de la simple imprégnation jusqu'à la nécrose à peu près complète. D'une façon générale, le processus serait plutôt dégénératif qu'inflammatoire. Schmorl conclut qu'on ne peut pas affirmer si l'altération cérébrale favoriserait la fixation du

pigment, ou bien si cette imprégnation détermine l'altération du neurone.

Après Schmorl,* — Beneke, Pfannenstiel, Yllpo, Esch, Zimmermann et Yannet, et tout récemment Mme Lange, ont apporté par leurs publications plus de clarté dans l'étude clinique et anatomo-pathologique de l'ictère nucléaire.

Etude clinique. — A part la coloration intense des téguments et des muqueuses, et la prostration que le nouveau-né présente dans les heures qui suivent la naissance, des manifestations nerveuses, traduisant l'atteinte du névraxe, apparaissent. C'est surtout un état de spasticité plus ou moins accentué, intéressant les quatre membres et prédominant aux extrémités. Parfois une raideur de la nuque donne au nouveau-né une attitude en opisthotonos. Il s'agit plutôt d'un syndrome pallidal. D'autres manifestations peuvent s'y associer : dysphagie, troubles de la respiration (Cheyne-Stokes), hypothermie. La survie ne dépasse guère 3 à 4 jours. Mais il se peut que certains enfants échappent à la mort. Alors, au bout de quelques mois, apparaît chez ces sujets un ensemble de troubles nerveux ou psycho-moteurs, se traduisant parfois par une simple hypotonie musculaire, d'autres fois par un véritable syndrome extra-pyramidal, ou par une incoordination et une faiblesse motrice avec adjonction de mouvements choréo-athetosiques.

A l'examen anatomo-pathologique, on trouve des lésions qui ne diffèrent en rien de celles décrites par Schmorl, et que nous avons signalées plus haut. Il paraît toutefois que

la dégénérescence qui atteint les neurones du névraxe, ne soit pas si élective qu'on l'avait d'abord pensé.

Si les troubles nerveux caractérisant le kernictéris, se voient au cours de l'ictère grave familial, on ne peut pas affirmer qu'ils l'accompagnent toujours. Comme von Gierke l'avait remarqué, on ne constate guère le syndrome nerveux avant que le nouveau-né ait atteint au moins le troisième jour de sa vie. Il fait défaut dans les obstructions cholédociennes complètes. L'altération anatomique, si elle présente une liaison étroite avec l'ictère grave familial, ne constitue aucunement son apanage. Car l'ictère grave n'est pas l'unique cause du syndrome nucléaire. En effet, ce syndrome a été rencontré au cours d'états septicémiques sans ictère survenus dans les premiers jours de la vie.

Il apparaît, pour toutes ces raisons, que tout en lui accordant un lien nosologique indiscutable avec l'ictère grave familial, il ne faille pas l'intégrer dans le cadre de cette affection mais le considérer plutôt comme une variété particulière.

CHAPITRE VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Avant d'aborder la description des lésions macroscopiques et microscopiques, que l'on trouve chez le nouveau-né mort d'ictère grave familial, nous croyons utile — pour la compréhension de quelques notions histologiques ayant trait à la période embryonnaire — de tracer un tableau schématique de l'hématopoïèse chez l'embryon et le fœtus.

Chez l'embryon, l'hématopoïèse s'effectue en trois phases successives, chacune correspondant à une période particulière de la vie intra-utérine, chacune traduisant un progrès dans l'organisation de la machine fœtale. Ces phases distinctes se répartissent comme suit :

- 1° *La période pré-hépatique*, très précoce ;
- 2° *La période hépato-splénique*, que l'on peut placer entre le 2° et le 3° mois de la vie intra-utérine ;
- 3° *La période médullaire*, qui correspond à peu près aux 4^e et 5^e mois.

1° *Période pré-hépatique.* — C'est à cette période qu'on rencontre les premières ébauches vasculo-sanguines, sous forme d'amas cellulaire ; ce sont les *îlots de Wolff et de Pander* (îles de sang). Ces îlots sont formés de cellules mésenchymateuses : les *hémohistioblastes de Ferrata*. Parmi ceux-ci on distingue les hémohistioblastes fixes (Ferrata) ou angioblastes (Hiss), et les hémohistioblastes migrants (Ferrata), qui sont les *cellules sanguines primitives*. Ces cellules ont parfois un protoplasme fortement basophile : les *promégalo blastes basophiles* ; d'autres fois elles sont chargées en hémoglobine : les *mégalo blastes polychromatophiles* ; enfin elles présentent une imprégnation hémoglobinique complète et sont intensément acidophiles : les *mégalo blastes ortochromatiques ou érythroblastes primitifs*. Ces éléments perdent le noyau pour devenir les *érythrocytes primitifs ou mégalo cytes*.

2° *Période hépato-splénique.* — Elle se caractérise par la localisation de l'hématopoïèse dans le foie et la rate, par l'apparition des globules rouges de taille normale, et d'éléments granuleux neutrophiles, éosinophiles et basophiles, en même temps que des cellules mégacaryocytaires génératrices de plaquettes sanguines.

Le foie et la rate présentent des cellules à noyaux clairs avec plusieurs nucléoles, à protoplasma basophile, sans granulations : les *hémocyto blastes* (Ferrata). Ce sont les cellules qui vont donner par la suite les éléments de la lignée rouge, les leucocytes et les mégacaryocytes.

La lignée rouge se forme ainsi : les hémocyto blastes deviennent des proérythroblastes qui, en perdant les nucléoles, se transforment en érythroblastes basophiles

dont le protoplasma présente une basophilie intense ; ces derniers donnent les érythroblastes polychromatophiles, qui à leur tour ne tardent pas à devenir des érythroblastes orthochromatiques avec protoplasma fortement éosinophile. Enfin, par l'élimination du noyau pycnotique on aboutit au terme ultime de la lignée : les *érythrocytes* (normocytes ou hématies).

On peut donc dire que l'érythropoïèse du fœtus est sensiblement analogue à celle qu'on trouve pendant toute la vie de l'individu. Seul, le siège diffère.

3° *Période médullaire*. — Cette période peut, à partir du 8^e mois, assumer à elle-même, la tâche de l'hématopoïèse.

Les cellules souches (hémohistioblastes) et les bourgeons vasculo-conjonctifs venus du périoste, vont pénétrer dans les os jeunes pour donner la réserve d'éléments générateurs qui, durant toute la vie de l'individu, par transformation, multiplication et différenciation consécutives, donneront les globules rouges, les leucocytes et les mégacaryocytes. Cette phase est définitive et l'évolution est ainsi achevée.

*
* *

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE. — Il est de toute évidence que du moment que les organes et les viscères sont le siège des lésions traduisant un profond trouble de l'hématopoïèse, l'autopsie d'un enfant soupçonné être mort d'ictère grave familial, s'impose. Elle permettra d'affirmer un diagnostic jusque là hésitant.

Nous allons voir, de façon détaillée, quelles sont,

macroscopiquement et microscopiquement, les lésions rencontrées. Elles se caractérisent avant tout par l'existence des multiples foyers abérrants d'érythroblastose.

A) EXAMEN MACROSCOPIQUE.

Foie. — Augmenté de volume. Il pèse de 150 à 200 gr. et même plus, tandis que normalement il pèse à peu près 135 gr. en moyenne. Sa consistance est ferme. Sous la capsule on trouve le plus souvent des suffusions sanguines assez étendues. De couleur ictérique ou verdâtre, il présente à la coupe l'aspect d'un organe congestionné. Les voies biliaires, intra et extra-hépatiques, ne présentent aucune anomalie. Dans certains cas exceptionnels, on a pu relever une atrésie du canal hépatique ou cystique.

Rate. — Présente une augmentation manifeste de son volume. Son poids, qui est de 9 à 10 gr. normalement, varie entre 15 et 50 gr. Sa consistance est molle. Sous la capsule, il est fréquent de constater des nodules blanchâtres, ressemblant à des gommages miliaires. Mais il s'agit d'amas globulaires représentant des foyers hématopoïétiques. La coupe ne présente rien de particulier, notamment pas de sclérose.

Cœur. — De volume ordinaire.

Tous les autres organes thoraciques et abdominaux, sans présenter de modifications notoires, ont une coloration jaune, ictérique.

Les centres nerveux, surtout les noyaux gris centraux, sont le siège d'une forte coloration jaune verdâtre. Cette coloration est plus marquée dans l'ictère nucléaire.

On ne constate pas d'infiltration du tissu cellulaire sous-cutané, ni d'épanchement du côté des séreuses.

Le placenta, ne présente de façon générale que des toutes petites modifications de volume et de poids. Mais les observations négligent assez souvent cet élément qui pourtant serait assez intéressant à noter. Dans notre observation on peut constater que le placenta ne présentait pas d'anomalie digne d'être retenue.

Pour conclure, l'examen macroscopique ne révèle ni malformations anatomiques, ni altérations dont la syphilis congénitale serait la cause.

B) EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Foie. — La cellule hépatique est chargée de biliroubine ou de biliverdine sous la forme de petites granulations. Mais cette charge n'est jamais aussi importante que celle qu'on trouve dans l'oblitération des voies biliaires, ou dans l'ictère grave infectieux. Le parenchyme est envahi par la sidérose sous forme de foyers disséminés, ou d'infiltration diffuse, siégeant non seulement dans la cellule hépatique, mais aussi dans les espaces conjonctifs et dans les cellules de Kupfer. Les canalicules intra-hépatiques sont remplis de thrombus. En outre, le parenchyme hépatique présente une quantité de foyers hématopoïétiques, plus abondante que normalement. Ces foyers sont constitués par des formes embryonnaires non évoluées de globules rouges (mégalo blastes et surtout érythro blastes) et de globules blancs (myéloblastes, myélocytes, leucocytes ordinaires). Ces éléments peuvent même occuper la lumière des vaisseaux intra-hépatiques. Il en résulte un bouleversement marqué de l'ordina-

tion trabéculaire. Par ailleurs, pas de modification du tissu conjonctif interlobaire (pas de sclérose, pas de cirrhose).

Rate. — A part la forte sidérose diffuse qui affecte le parenchyme splénique, on ne note rien de particulier, ni dans l'aspect, ni dans la structure de cet organe.

Rein. — Présente dans les tubuli contorti des pigments biliaires sous la forme de cylindres. Pas de foyers hémato-poïétiques.

L'histologie pathologique de l'ictère grave familial peut donc se résumer au tableau suivant :

— multitude anormale de foyers hémato-poïétiques constitués par des formes embryonnaires des globules rouges et des globules blancs, qu'on doit interpréter d'après M. Péhu « soit comme une *réaction* médullaire contre une anémie elle-même causée par une intoxication d'origine maternelle, foétale ou placentaire, soit comme le témoignage d'un retard accentué dans l'hématopoïèse ».

— surcharge biliaire des différents organes et viscères ;

— hémosidérose viscérale ;

Un mot sur l'examen histologique tardif pratiqué chez des enfants ayant échappé à la première période dangereuse de l'ictère, et décédés quelques mois plus tard d'une maladie accidentelle. L'autopsie dans ces cas ne permet de déceler aucune modification, aucune altération, ni du foie, ni de la rate. C'est le cas de l'enfant que Mme de Lange a pu suivre à la Clinique infantile d'Amsterdam, et dont l'autopsie pratiquée 6 mois après la naissance, a montré un foie normal et des lésions minimales de la rate.

CHAPITRE VII

LES LIENS NOSOLOGIQUES DE L'ICTERE GRAVE FAMILIAL

L'ictère grave familial du nouveau-né présente des parentés étroites avec deux autres maladies, que l'on considère d'ailleurs aujourd'hui comme faisant partie d'un même cadre nosologique, à savoir : l'anasarque fœto-placentaire type Schridde et l'anémie grave du nouveau-né

a) *L'anasarque fœto-placentaire*, décrit pour la première fois par Schridde en 1910, qui l'a détaché et individualisé d'un complexe morbide qu'on étiquetait, de façon imprécise, d'œdème généralisé du fœtus. Par la suite, Rautmann en 1912, lui a trouvé les caractères histologiques communs aux affections qui entrent dans le cadre nosologique des érythroblastoses.

Sous l'appellation d'œdème généralisé du fœtus, on décrivait une infiltration généralisée au tissu cellulaire et aux cavités séreuses splanchniques, liée à des anomalies anato-

miques, ou à des inflammations de certains organes du fœtus (néphrite, lésions des annexes, etc.). Mais de cette entité assez vague, on peut isoler une variété particulière qu'on ne peut rattacher ni à une malformation fœtale, ni à une maladie maternelle pouvant déterminer une inflammation viscérale du fœtus. C'est l'*hydrops congenitus universalis* ou l'*anasarque fœto-placentaire type Schridde*. Comme l'ictère grave familial, il présente des caractères qui lui sont propres, notamment la familialité, la dysgénèse sanguine, et la persistance — à une époque chronologiquement anormale — dans divers organes, de foyers hématopoïétiques. Il s'agit donc d'un retard ou de l'insuffisance du développement du système sanguiformateur, qui présente les caractères d'une époque embryonnaire qu'on pourrait situer dans le 4^e ou le 5^e mois de la vie intra-utérine. C'est un trait commun qui le fait entrer, comme l'ictère grave, dans le groupe des érythroblastoses. Un autre argument en faveur de la parenté étroite entre ces deux affections est constitué par la familialité, et plus encore par leur apparition successive ou alternante dans un même couple ou dans une même famille, comme dans les exemples rapportés par von Gierke, Plaut, etc.

b) *L'anémie grave du nouveau-né*, n'apparaît que quelques jours après la naissance et parfois lorsque l'ictère physiologique — si l'enfant en a présenté — a disparu. C'est une pâleur extrême de l'enfant sans que celui-ci ait présenté des hémorragies, et sans qu'on puisse incriminer soit la prématuration, soit la syphilis congénitale. A l'examen hématologique on découvre, à quelques variantes près, la formule de l'érythroblastose, et le plus souvent le caractère de

familialité de l'affection ne fait pas de doute. L'anémie grave du nouveau-né peut se voir succéder ou alterner — comme l'anasarque fœto-placentaire — avec un ictère grave familial. Mais des différences sont à noter et elles portent surtout, soit sur la date d'apparition, soit sur la symptomatologie. Ainsi, l'anasarque fœto-placentaire est constaté sur les fœtus expulsés morts avant le terme, tandis que l'ictère grave familial et l'anémie grave frappent surtout le nouveau né à terme. Enfin, l'œdème ne s'observe que dans l'hydrops congénitus, et l'ictère n'apparaît que dans l'ictère grave familial.

c) Récemment, von Gierke a fait entrer dans ce groupe d'affections à caractères hématologiques et familiaux semblables, les *leucémies congénitales*. Mais dans ces cas les modifications de la formule sanguine n'intéressent surtout que les globules blancs. D'où le terme plus général d'*érythroleucoblastose* proposé par von Gierke.

d) Nous allons enfin rappeler les liens que peuvent présenter l'ictère grave familial et l'ictère nucléaire. On sait que si le kernictérus peut se voir dans l'ictère grave familial, auquel il prête ses caractères, il peut se rencontrer au cours des ictères non familiaux, ou dans diverses infections aiguës qui peuvent frapper le nouveau-né. Mme de Lange a bien mis en évidence ces manifestations nerveuses, traduisant le kernictérus, mais qui s'observent en dehors de l'ictère grave familial. D'autre part, l'ictère nucléaire présente quelque parenté avec la maladie de Wilson. Mais la date tardive de son apparition et les altérations hépatiques d'ordre cirrhotique, permettent la discrimination.

CHAPITRE VIII

DIAGNOSTIC

Le premier cas est bien difficile, sinon impossible, à diagnostiquer. On n'y pense généralement pas. Par contre, l'existence d'une indication anamnésique, de nature à faire relever un ou plusieurs cas antérieurs d'ictère à caractère grave auquel l'enfant a succombé, permet de songer à la possibilité d'une forme familiale de l'affection. Ainsi renseigné on ne tardera jamais de procéder, dans les premières heures qui suivent la naissance, à la recherche de l'érythroblastose. Altitzoglou préconise l'examen systématique du sang de tous les enfants qui naissent dans une famille où précédemment ont apparu des cas d'ictère grave. Cet examen serait utile, voire même indispensable, pour faciliter le diagnostic et permettre d'instituer précocement une thérapeutique adéquate. En cas de mort, on devra pratiquer l'autopsie et procéder à l'examen anatomo-pathologique des viscères. Ceci pour affirmer que, authentiquement la mort a été causée par un ictère grave. En l'absence de

tous renseignements anamnésiques, on sera guidé dans la présomption par quelques faits d'ordre clinique, notamment par cette torpeur, cette apathie particulière que Pfan-nenstiel mettait sur le compte d'une « inaptitude à la vie ».

a) La fréquence de l'*ictère physiologique*, constitue très souvent un obstacle à un diagnostic précoce. Car on sait qu'une des particularités essentielles de l'ictère grave est son caractère alternant. A un cas d'ictère de type grave entraînant la mort en quelques jours, peut succéder un autre d'allure bénigne et à évolution favorable. Mais aujourd'hui que les caractères cliniques de ces deux formes d'ictère sont bien étudiés, on peut plus facilement les différencier. Ainsi l'ictère physiologique débute vers le 2^e ou 3^e jour de la naissance; la coloration jaune des téguments et des muqueuses n'est pas très marquée; le foie et la rate ne présentent qu'une légère hypertrophie; enfin l'enfant tète avec facilité. L'examen du sang permettra d'exclure la maladie de Pfan-nenstiel.

b) Il y a une cinquantaine d'années, l'*ictère grave infectieux*, de cause endogène ou exogène, du type maladie de Winckel, de Buhl, de Laroyenne et Charrin, la tubulhémie de Parrot, constituait l'apanage de cette affection grave survenant chez le nouveau-né. Aujourd'hui elle est tout à fait exceptionnelle, grâce aux progrès de l'antisepsie et à l'amélioration des soins hygiéniques apportés à la mère et à l'enfant. L'ictère est d'apparition tardive (le 3^e ou le 4^e jour). Il s'accompagne de fièvre élevée, de cyanose, d'hémorragies multiples. Enfin, les hémocultures sont positives.

c) La *syphilis congénitale à localisation spléno-hépatique*

peut être discutée. On a même incriminé la syphilis comme étant à l'origine de l'ictère grave familial. Mais les travaux récents de M. Péhu et de ses élèves infirment cette thèse. En effet, ni l'aspect anatomo-pathologique, ni surtout les caractères de régularité de sa reproduction et de son évolution fatale à bref délai que l'on trouve dans l'ictère grave familial, ne se rencontrent dans la syphilis spléno-hépatique. Dans celle-ci la cirrhose s'accompagne d'un certain degré d'ascite et d'une circulation veineuse collatérale manifeste. En plus, les réactions sanguines d'hémolyse ou de floculation sont positives, tandis que la radiographie du squelette montre des images typiques d'ostéochondrite et parfois également de périostite ossifiante. Il faut toutefois faire une réserve sur le résultat de l'examen hématologique. Certains auteurs, comme Mme de Lange, ont observé dans le sang des nouveau-nés syphilitiques, l'existence d'une érythroleucoblastose réalisant dès la naissance, le tableau typique de l'anémie pseudo-leucémique, type von Jaksch-Luzet, et qu'on ne voit que chez les enfants plus âgés.

d) Les *malformations des voies biliaires extra-hépatiques* s'accompagnent d'un ictère d'apparition précoce. Accessoirement, il y a une forte cholurie et une décoloration des selles. La terminaison est toujours fatale, mais la survie peut atteindre quelques semaines, ou quelques mois, surtout si les malformations sont localisées aux voies biliaires.

e) Si l'*ictère hémolytique de type familial* peut se voir précocement, on n'a guère signalé son apparition que dans les premières semaines de la vie, comme dans l'observation de MM. Babonneix, Lévy et Golé.

CHAPITRE IX

NATURE DE LA MALADIE

Nombreuses ont été les théories sur la pathogénie de l'ictère grave familial du nouveau-né. Aujourd'hui encore nous ne sommes que dans le domaine des hypothèses.

La nature infectieuse a été soutenue par Knöpfelmacher, qui rapprochait ainsi l'ictère grave familial de l'ictère grave infectieux. Mais Ylppö a repoussé cette affirmation par de nombreux arguments d'ordre clinique et bactériologique. Ainsi, le début précoce de l'affection, l'échec de la prophylaxie et le résultat négatif des hémocultures, ont obligé les accoucheurs et les pédiâtres à abandonner cette théorie.

Vint ensuite la conception d'une intoxication. On a prétendu qu'elle était d'ordre: fœtal (par la viciation du métabolisme fœtal), placentaire (par les sécrétions anormales du placenta) ou maternel (par les poisons sécrétés par les tissus maternels). Mais la preuve expérimentale de la nature de cette source d'intoxication n'a pu être faite. De plus, au cours de certaines toxhémies gravidiques, comme

l'éclampsie, on n'observe pas l'apparition de l'ictère grave chez le nouveau-né.

On a émis l'hypothèse d'une anémie primitive survenant chez les fœtus. Le processus de régénération qui s'ensuit, pour combler la destruction globulaire, détermine l'apparition des foyers hématopoïétiques abérrants et la réviviscence dans le sang des éléments embryonnaires réalisant le tableau de l'érythroblastose. Tout en étant ingénieuse, cette théorie ne peut pas expliquer la cause de l'anémie.

Enfin, on a pu penser que la maladie de Pfannenstiel n'est qu'une aggravation de l'ictère dit physiologique. Mais le caractère familial et les preuves tant anatomiques qu'hématologiques, ont fait rejeter cette affirmation.

Aujourd'hui, avec M. Péhu, presque tout le monde s'accorde pour accepter la théorie de l'origine germinale de l'ictère grave familial, comme pour toutes les maladies du groupe des érythroblastoses. Cette théorie se soutient par plusieurs arguments : la nature familiale indiscutable ; la découverte, parfois, d'une affection sanguine chez l'un des parents ; des observations concernant les remariages dans lesquels le père ou la mère peuvent être faits responsables de la dysgénèse présentée par leurs enfants ; et, enfin, l'étrange ressemblance que l'ictère grave familial présente avec des maladies authentiques germinales : certaines ostéopathies congénitales, certains types de myopathies et quelques affections sanguines, comme l'hémogénie. Cette théorie met l'origine de l'affection sur le compte d'une altération originelle du germe, qu'il s'agisse de l'ovule ou du spermatozoïde, sans toutefois arriver à préciser la nature de cette altération.

CHAPITRE X

PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

On s'est demandé si, dans les cas où la maladie avait touché tous les enfants d'un même couple et entraîné leur mort, il ne fallait pas déconseiller les grossesses ultérieures. Car le sentiment de la mère est double : d'une part un légitime désir de constituer une descendance, d'autant plus qu'elle a eu à déplorer la mort d'autres enfants; d'autre part, la crainte douloureuse d'une nouvelle catastrophe. Alors le rôle du médecin intervient. Que doit-il conseiller? Interdire les grossesses ultérieures? Stériliser la mère? Certes, non. D'abord parce que la maladie n'est pas absolument fatale et qu'on a vu des enfants survivre à cette terrible affection, ensuite, parce qu'on tend de plus en plus à régler une thérapeutique préventive permettant d'éviter l'apparition de l'affection chez les futurs enfants.

Si une nouvelle grossesse survient, un traitement doit être institué à la mère. Comme dans la grosse majorité des cas, la syphilis n'est pas en cause, le traitement antisyphi-

litique est tout à fait inutile et sera évité, car il est inopérant, parfois même dangereux.

Certains auteurs, comme Bernheim-Karrer, ont préconisé l'ingestion de 100 gr. de foie de veau frais tous les jours, dans les dix dernières semaines de la grossesse. D'autres ont augmenté cette dose quotidienne jusqu'à 250 gr. Mais des réserves doivent être faites quant au moment de l'administration et quant aux réactions de l'organisme à cette thérapeutique. En effet, il serait tout à fait opportun, et donc utile, d'administrer les produits hépatiques dans les premiers temps de la grossesse, c'est-à-dire au moment où à la phase hépato-splénique de l'hématopoïèse, se substitue la phase médullaire. D'autre part, l'ingestion prolongée de foie de veau peut entraîner du dégoût ou peut faire apparaître des signes de sensibilisation de l'organisme maternel.

Si l'enfant naît, un traitement immédiat s'impose. Actuellement, sans aucune hésitation, l'hémothérapie systématique doit être mise en œuvre. Depuis une dizaine d'années, nombreuses ont été les observations attestant la valeur indéniable de cette thérapeutique. Des résultats heureux ont été signalés, notamment par Hampson, Fujimori, de Lange, Lockhardt, Altitzoglou, etc. Ils contrastent énormément avec les échecs du traitement antispécifique.

Les transfusions sanguines seront faites avec le sang d'un donneur universel, du père, ou même de la mère. La technique sera la suivante : injection de sang total, citraté ou non, à la dose de 20 à 30 cmc., soit un centième du poids de l'enfant. Elle sera faite soit dans le sinus longitudinal supérieur, soit dans les muscles fessiers, à raison d'une in-

jection par jour. On répètera cette injection pendant 4 ou 5 jours.

On peut aussi ajouter à cette thérapeutique, des préparations hépatiques, qu'on administrera par voie gastrique, en injection sous-cutanée ou intra-musculaire. L'injection d'insuline à la dose de une à deux unités, aurait le don de favoriser la croissance pondérale de l'enfant.

L'état général sera stimulé par l'injection d'une solution de Locke-Ringer, par l'emploi de l'adréline, des tonocardiaques, et des inhalations répétées d'oxygène avec 10 % d'acide carbonique dans les cas de torpeur extrême.

L'alimentation se fera avec du lait de femme ou le bœuf. Au besoin, le gavage systématique sera fait.

De toute façon, il faut appliquer toujours et précocement un traitement. Les cas relatés, et qui ne font pas de doute quant à leur nature, ont largement et heureusement bénéficié de la thérapeutique des transfusions sanguines. Elle devra être instituée sans réserves.

CONCLUSIONS

L'ictère grave familial du nouveau-né est une maladie survenant chez l'enfant immédiatement après sa naissance, et qui a pour caractère primordial d'apparaître plusieurs fois — successivement ou alternativement — dans un même couple ou dans une même famille.

La coloration jaune de la peau et des muqueuses, la cholesturie, se montrent dans les heures qui suivent la naissance et s'accompagnent, le plus souvent, d'un abattement assez marqué, que l'on peut interpréter comme une sorte d'incapacité de l'enfant à une vie autonome.

Le pronostic est grave, presque toujours fatal, car la mort survient au bout de quelques jours, si on n'applique pas une thérapeutique adéquate.

L'examen anatomo-pathologique ne permet de constater aucune malformation anatomiquement déterminée, ni aucune altération de nature syphilitique des organes. Il ne s'agit pas non plus d'une septicémie de cause exogène ou endogène.

La maladie de Pfannenstiel présente un attribut essentiel de haute valeur diagnostique, se caractérisant par un profond trouble de l'hématopoïèse. Cette dysgénèse sanguine

— qui constitue peut-être la véritable cause de l'affection — se traduit par la persistance anormale, ou la réviviscence des cellules sanguines à type et fonction embryonnaires, à savoir : les mégalo blastes et surtout les érythro blastes.

L'examen des organes et des viscères révèle la présence en quantité anormale de nombreux foyers hématopoïétiques, que l'on retrouve parfois même dans les organes ne possédant pas normalement de fonction hémapoïétique.

Ainsi l'ictère grave familial fait partie du cadre nosologique de ce qu'on a l'habitude de dénommer, depuis Rautmann, par le terme générique d'*érythroblastose*, dont il constitue une expression symptomatique.

Quant à la nature de l'affection, elle doit être attribuée à un facteur germinal, plutôt qu'à une toxicose foetale, maternelle ou placentaire.

Le traitement consiste avant tout dans des transfusions ou des injections de sang.

VU : *Le Doyen*,
G. ROUSSY.

VU : *Le Président de la Thèse*,
LEREBOULLET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABT (Arthur-F.). — Erythroblastosis in icterus gravis néonatorum (*The Journal of Pediatrics*, vol. III, July 1933, N° 1).
- ALTZITZOGLU (I.). — Das Blutbild beim Icterus néonatorum familiaris gravis und seine diagnostische Bedeutung (*Monatschr. f. Kinderh.* Bd. 58, 1933).
- ARITZIA (A.). — Ictérica grave familiar del recién nacido (*Trabajo publicado en el Num. 16 de los Archivos chilenos de Pediatría*, 1927).
- BAAE (H.) und STRANSKY (E.). — Klinische Hämatologie des Kindesalters, 1928.
- BERNHEIM-KARRER und GROB (M.). — Zur Prophylaxie des Icterus néonatorum gravis (*Zeitschr. f. Kinderh.* Bd. 50, 1931).
- DIAMOND (Louis-K.), BLACKFAN (D.) and BATY (James-M.). — Erythroblastosis fetalis and its association with universal edema of the fetus, icterus gravis neonatorum and anemia of the new-born (*The Journal of Pediatrics*, 1932).
- FUJIMORI (H.). — On icterus gravis familiaris of the new-born (*Japanese Journal of obstetrics and gynecology*, tome XVI, N° 3, juin 1933).
- GIERKE (E. von). — Ueber Kernicterus und Erythroblastose (*Centralbl. f. allg. Pathol. und Pathol. anat.*, 1920-1921).
- GIERKE (E. von). — Ueber fetale Erythroleucoblastose (*Virchow's Archiv.*, 1930).
- GIERKE (E. von). — Ueber fetale Blutkrankheiten (*Klin. Wochenschr.*, Dezember 1932).

- GIERKE (E. von). — Ueber Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus (*Zentr. f. Gynäkologie*, N° 39, 1933).
- GRAMATICOFF (T.). — L'ictère grave familial du nouveau-né avec érythroleucoblastose (*Thèse de Lyon*, 1934).
- GREENWALD (H.-M.) et MESSER (W.). — Icterus neonatorum gravis ; report of case which recovered with bequelaes of central nervous system (*Amer. J. Med. sc.*, CLXXIV, 1927, Dec. P. 793-799).
- HART (C.). — Ueber den Kernicterus des Neugoborenen (*Berl. Klin. Woch.*, 1917).
- HAWSKLEY (J.-C.) and LIGTHWOOD (R.). — Icterus gravis neonatorum recedings of the Royal Sociéty of Medecin, vol. XXVI, Aug. 1933.
- KLEINSCHMIDT (H.). — Icterus neonatorum gravis (*Klinische Wochensh.*, Okt. 1907).
- KNOPFELMACHER (W.). — Die Detiologie des Ikterus neonatorum (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1907).
- KNOPFELMACHER (W.). — Der « habituelle Ikterus gravis » und Verwandte Krankheiten beim neugeborenen (*Ergebn. d. inn. Med. und Kinderh.*, 1910).
- KRAMSZTYK (S.). — Zur Frage des Icterus neonatorum gravis (*Zeitschr. f. Kinderh.*, Aug. 1931).
- LAGREZE. — Ueber habituellen Ikterus gravis der Neugeborenen (*Dissert-Strasburg*, 1904).
- LANGE (Cornelia de). — Extrapiramidale Bewegungs störung bei sepsis neonatorum (*Acta-pediatrica*, vol. IV, fasc. 2, 1924).
- LANGE (C. de) et ARNTZENIUS (A.-K.). — Icterus familiaris gravior und Hydrops congenitus universalis foetus (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1929).
- LANGE (Cornelia de). — Icterus familiaris gravior und Hydrops foetalis cum érythroleukoblastosis (*Acta pédiatrica*, vol. XIII, N° 6, 1932).
- LANGE (Cornelia de). — Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravior (*Jahrb. f. Kinderh.*, 1934).

- LANGE (Cornelia de). — Klinische und pathologisch. anatomische Beobachtungen ueber Kinder mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen (*Deutsche Zeitr. f. Nervenheilk.*, Berlin).
- LHERMITTE et MUNCIE. — La cirrhose familiale splénomégallique : forme hépatique de la dégénération hépato-vasculaire (*Presse médicale*, 16 Nov. 1929).
- MACCIOTTA (G.). — Sulle leucemie congenita e familiari (*Rivista di Clinica pediatrica*, N° 6, 1925).
- MAC CLURE. — Ueber Icterus neonatorum gravis (*Zeitschr. f. Kinderh.*, 1931).
- MOISESCO (Mlle). — L'anasarque foeto-placentaire avec érythro-leucoblastose (*Thèse de Lyon*, 1934).
- NEKER ET SMIDT VAN GELDER. — Ictère grave du nouveau-né d'origine foetale (*Nederl. Tij. voor Geneesk.*, avril 1933).
- NOEL (R.). — La genèse des éléments figurés du sang chez l'adulte (*Journal de Médecine de Lyon*, février 1929).
- NOEL (R.). et PIGEAUD (H.). — Quelques résultats relatifs à la formule sanguine intra-hépatique aux différents âges de la vie intra-utérine chez le fœtus humain. (*Soc. de Biologie*, 1930, t. III, p. 87).
- ORTH (J.). — Ueber das Vorkommen von Bilirubinkrystallen bei Neugeborenen Kindern (*Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 1875).
- PAUL (S.). — Zur Symptomatologie der Wilsonschen Krankheit im Kindesalter (*Arch. f. Kinderh.*, 1924).
- PEHU (M.) et GIRARD (P.). — Considérations anatomiques sur quelques malformations congénitales des voies biliaires. (*Revue Française de Pédiatrie*, t. VII, N° 2, 1931).
- PEHU (M.), TRILLAT (P.) et NOEL (R.). — Sur un cas d'ictère grave familial (*Soc. d'Obst. et de Gynéc. de Lyon*, mars 1934).
- PEHU (M.). — L'ictère grave familial du nouveau-né (*Paris Médical*, 3 nov. 1934).
- PFANNENSTIEL (J.). — Ueber den habituellen Ikterus gravis der Neugeborenen (*Münch. med. Wochenschr.*, 1908).

- PLAUT (A.). and BULLARD (E.-A.). — Fetal Hydrops with erythroblastosis (*Arch. of Pediatrics*, 1926).
- PLAUT (A.). — Die Identität von Icterus gravis familiaris neonatorum und angeborenen Erythroblastose mit Wassen sucht, Bewerbungen zu E. V. Gierkes Arbeit : « Ueber fötale Blutkrankheiten » (*Klinische Wochenschr.*, 20 févr. 1932).
- POLLITZER (R.). — Stato del sangue e degli organi ematopoietici nel neonato (*Pedriatria*, vol. 32, fasc. 19, 1924).
- REUSS (Ritter v.). — Icterus gravis familiaris in Pathologie der Neugeburtperiode (*Handbuch der Kinderh.* IV Anfl, Bd. I).
- ROCAZ (Ch.). — Les ictères du nouveau-né (*Rapport au Congrès des Pédiatres de langue française*, Paris, 1929).
- RUTH (G.). — Erythroleucoblastosis in the New-Born (*The American Journal of Pathology*, vol. IX, sept. 1933).
- SALOMONSEN (E.). — Ueber fötale Erythroleucoblastose (*Zeitsch. f. Kinderh.*, 1931).
- SCHMORL. — Zur Kenntnis des Icterus neonatorum insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen (*Verhandl. d. deutsch. path. Geselsch.*, 1903).
- SMITH (S.). — Severe Anœmia in a New-Born Child (*Proceedings of the Royal Soc. of Med.*, vol. XXVI, Aug. 1933).
- STORK. — Ueber Icterus gravis neonatorum und Hydrops congenitus (*Zentr. f. Gynäk.*, N° 7, 1933).
- STRANSKY (E.). — Ueber die primäre Anämie der Neugeborenen (*Zeitschr. f. Kinderh.*, 1931).
- VITETTI (G.). — Eritroblastosi leucemica contri buto clinico edematologico (*Rinascenza medica Anno I*, 1924).
- VOLHARP (E.). — Der familiäre Icterus gravis neonatorum : Ueber die hämatogene Hyperbilirubinämie der Neugeborenen (*Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderh.* Bb. 37, 1903).
- YLPPÖ (A.). — Zur Klinik und Aetiologie des familiären Icterus neonatorum gravis (*Zeitsch. f. Kinderh.*, 1903).
- YLPPÖ (A.). — Ueber das familiäre Vorkommen von Ikterus neonatorum gravis (*Munch. med. Wschr.*, 1918).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Introduction</i>	7
<i>Définition. — Historique</i>	9
<i>Observation personnelle</i>	13
<i>Etiologie</i>	20
<i>Etude clinique</i>	24
<i>L'Ictère Nucléaire</i>	30
<i>Anatomie Pathologique</i>	33
<i>Les Liens Nosologiques de l'Ictère grave familial</i>	39
<i>Diagnostic</i>	42
<i>Nature de la maladie</i>	45
<i>Prophylaxie et traitement</i>	47
<i>Conclusions</i>	50
<i>Bibliographie</i>	52

